This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

# BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.**

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

# PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

| | |
|---|---|
| **Date of mailing** (day/month/year)<br>11 October 2000 (11.10.00) | |
| **International application No.**<br>PCT/EP00/01357 | **Applicant's or agent's file reference**<br>00020wo/TW/be |
| **International filing date** (day/month/year)<br>18 February 2000 (18.02.00) | **Priority date** (day/month/year)<br>21 February 1999 (21.02.99) |
| **Applicant**<br>MEIER, Bernd, H. et al | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

[X] in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

06 September 2000 (06.09.00)

[ ] in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election [X] was

[ ] was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

**The International Bureau of WIPO**
**34, chemin des Colombettes**
**1211 Geneva 20, Switzerland**

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Olivia TEFY

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>000420wo/TW/be | **WEITERES VORGEHEN** | siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 |
|---|---|---|
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP 00/ 01357 | Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*<br>18/02/2000 | (Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*<br>21/02/1999 |
| Anmelder<br>B. BRAUN MELSUNGEN AG et al | | |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

[X] Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. **Grundlage des Berichts**

   a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

   [ ] Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

   b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

   [ ] in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

   [ ] zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   [ ] bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

   [ ] bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   [ ] Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

   [ ] Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. [ ] **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. [ ] **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [ ] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

   [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

   [ ] wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. --

   [ ] wie vom Anmelder vorgeschlagen [ ] keine der Abb.

   [ ] weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

   [ ] weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

[redacted]ationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01357

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**
IPK 7 A61K47/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| X | FR 2 296 429 A (RATIOPHARMA ANSTALT)<br>30. Juli 1976 (1976-07-30) | 1-7,9,<br>10,14,<br>18,<br>21-25,<br>27-36,<br>38,39,<br>43,47,<br>50-54,<br>56-60,<br>62,63,<br>67,71,<br>74-78,<br>80-82 |
| Y | Ansprüche 1-7 | 1-7,9,<br>10,<br>12-14,<br>18,<br>20-25,<br>27-36, |

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
|---|---|
| 23. Juni 2000 | 06/07/2000 |

| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde | Bevollmächtigter Bediensteter |
|---|---|
| Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31–70) 340–3016 | Ventura Amat, A |

1

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| | | 38,39, 41-43, 47-54, 56-60, 62,63, 65-67, 71, 73-78, 80-82 |
| | --- | |
| Y | DATABASE WPI<br>Section Ch, Week 199105<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>Class B05, AN 1991-033716<br>XP002140935<br>& JP 02 304023 A (KYORIN),<br>17. Dezember 1990 (1990-12-17)<br><br>Zusammenfassung | 1-7,9, 10, 12-14, 18, 20-25, 27-36, 38,39, 41-43, 47-54, 56-60, 62,63, 65-67, 71, 73-78, 80-82 |
| | --- | |
| Y | EP 0 193 917 A (AMERICAN CYANAMID)<br>10. September 1986 (1986-09-10)<br><br>Ansprüche 2,6,8 | 1-7,9, 10, 12-14, 18, 20-25, 27-36, 38,39, 41-43, 47-54, 56-60, 62,63, 65-67, 71, 73-78, 80-82 |
| | ----- | |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 00/01357

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| FR 2296429 A | 30-07-1976 | DE 2500076 A | 08-07-1976 |
| | | AT 344883 B | 10-08-1978 |
| | | AT 981675 A | 15-12-1977 |
| | | AU 505416 B | 22-11-1979 |
| | | AU 8792175 A | 14-07-1977 |
| | | BE 837211 A | 30-06-1976 |
| | | CA 1058075 A | 10-07-1979 |
| | | DD 121875 A | 05-09-1976 |
| | | DK 584375 A,B, | 03-07-1976 |
| | | EG 11987 A | 31-12-1981 |
| | | ES 443982 A | 16-07-1977 |
| | | GB 1495159 A | 14-12-1977 |
| | | IE 43449 B | 25-02-1981 |
| | | IL 48766 A | 30-11-1979 |
| | | IN 143525 A | 17-12-1977 |
| | | JP 1095610 C | 27-04-1982 |
| | | JP 51091321 A | 10-08-1976 |
| | | JP 55012001 B | 29-03-1980 |
| | | MX 5052 E | 07-03-1983 |
| | | NL 7514627 A,B, | 06-07-1976 |
| | | SE 437470 B | 04-03-1985 |
| | | SE 7514388 A | 05-07-1976 |
| | | SU 576898 A | 15-10-1977 |
| | | ZA 7508050 A | 29-12-1976 |
| JP 2304023 A | 17-12-1990 | NONE | |
| EP 193917 A | 10-09-1986 | AU 591478 B | 07-12-1989 |
| | | AU 5430686 A | 16-10-1986 |
| | | DK 100686 A | 07-09-1986 |
| | | ES 552690 D | 01-04-1987 |
| | | ES 8704347 A | 16-06-1987 |
| | | FI 860923 A | 07-09-1986 |
| | | GR 860610 A | 30-06-1986 |
| | | JP 61251627 A | 08-11-1986 |
| | | KR 8904687 B | 25-11-1989 |
| | | NO 860832 A | 08-09-1986 |
| | | NZ 215366 A | 28-07-1988 |
| | | PT 82150 A,B | 01-04-1986 |
| | | US 5456922 A | 10-10-1995 |
| | | US 5266333 A | 30-11-1993 |
| | | ZA 8601656 A | 29-10-1986 |

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

REC'D 11 JUN 2001

# PCT

## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts | **WEITERES VORGEHEN** | siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416) |
|---|---|---|
| 000420wo/TW/be | | |
| Internationales Aktenzeichen | Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* | Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Tag)* |
| PCT/EP00/01357 | 18/02/2000 | 21/02/1999 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK<br>A61K47/36 | | |
| Anmelder<br>B. BRAUN MELSUNGEN AG et al | | |

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

   ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

   Diese Anlagen umfassen insgesamt 12 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

   - I ☒ Grundlage des Berichts
   - II ☐ Priorität
   - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
   - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
   - V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
   - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
   - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
   - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

| Datum der Einreichung des Antrags | Datum der Fertigstellung dieses Berichts |
|---|---|
| 06/09/2000 | 07.06.2001 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:<br>Europäisches Patentamt<br>D-80298 München<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter<br>Giacobbe, S<br>Tel. Nr. +49 89 2399 8463 |

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) (Januar 1994)

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01357

## I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*): **Beschreibung, Seiten:**

   1-10 ursprüngliche Fassung

   **Patentansprüche, Nr.:**

   1-77 eingegangen am 24/04/2001 mit Schreiben vom 19/04/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

   Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

   ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).

   ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).

   ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

   ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

   ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

   ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

   ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

   ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

   ☐ Beschreibung, Seiten:

   ☐ Ansprüche, Nr.:

   ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

   *(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen;sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und d r gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | | | |
|---|---|---|---|
| Neuheit (N) | Ja: | Ansprüche | 7, 10-12, 14-16, 18, 19, 22-26, 28-53, 57, 60-62, 64-67 und 72-77 |
| | Nein: | Ansprüche | 1-6, 8, 9, 13, 17, 20, 21, 27, 54-56, 58, 59, 63, 67, 70 and 71 |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: | Ansprüche | |
| | Nein: | Ansprüche | 7, 10-12, 14-16, 18, 19, 22-26, 28-53, 57, 60-62, 64-67 und 72-77 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: | Ansprüche | 1-77 |
| | Nein: | Ansprüche | |

2. Unterlagen und Erklärungen
   **siehe Beiblatt**

**1. Teil I**

Die neu eingereichten Ansprüche sind zulässig in Sinne von Artikel 34(2)(b) PCT.

**2. Teil V**

**2.1 Zitierte Dokumente**

In diesem Bericht wird das folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokument genannt:

D1: FR-A-2 296 429 (RATIOPHARMA ANSTALT) 30. Juli 1976

**2.2 Art 33(2) PCT (Neuheit)**

Der Gegenstand der Ansprüche 1-6, 8, 9, 13, 17, 20, 21, 27, 54-56, 58, 59, 63, 67, 70 and 71 der vorliegenden Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

In Dokument D1 wird eine injizierbare wäßrige Lösung veröffentlicht, die Gammaglobuline (vgl. mit vorliegenden Ansprüchen 27, 52 und 54) und Hydroxyethylstärke, Gelatine, Dextran oder Albumine enthält. Hydroxyethylstärke weist ein mittleres Molekulargewicht von 1000 bis 900000 auf und bildet 1 bis 30% der Zusammensetzung (siehe Seite 2, Zeilen 19-37). Auch das Herstellungsverfahren und die medizinische Anwendung (nämlich zur Verbesserung der Toleranz gegenüber der Injektion) sind in diesem Dokument veröffentlicht (siehe Ansprüche). Da die schmerzfreie bzw. gewebeschonende Einbringung in die Gefäße und die Verminderung der Diffusion durch die Wände kein technisches Merkmal darstellen, sondern nur ein zu erreichendes Ergebnis, und da die technischen Merkmale in D1 und in der vorliegenden Anmeldung (nämlich (1)die Anwesenheit einer kolloidbildenden Makromoleküle, (2) die Injizierbarkeit, (3) die wäßrige Natur der Lösung and (4) die Anwesenheit eines arzneilich wirksamen Bestandteils) identisch sind, ist dieses Dokument neuheitsschädlich für Ansprüche 1-6, 8, 9, 13, 17, 20, 21, 27, 54-56, 58, 59, 63, 67, 70 and 71.

**2.3 Art 33(3) PCT (Erfinderische Tätigkeit)**

Der Gegenstand der Ansprüche 7, 10-12, 14-16, 18, 19, 22-26, 28-53, 57, 60-62, 64-67 und 72-77 der vorliegenden Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT.

2.3a Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann darin gesehen

werden, Arzneimittel herzustellt, die injizierbar sind, ohne Gefäßschädigungen oder Schmerz auftreten zu lassen. Die in den Ansprüchen 7, 10-12, 14-16, 18, 19, 22-26, 57, 60-62, 64-67 und 72-77 vorgeschlagenen Lösungen stellen nur Alternative der bereits in Dokument D1 vorgeschlagenen Lösung dar. Solche Alternativen beruhen auf rein technischen Merkmalen, die ein Fachmann ohne jegliche erfinderische Fähigkeit feststellen kann.

2.3b Das gleiche gilt auch für den Gegenstand der Ansprüche 28-53, weil ein Kit nur eine naheliegende alternative Verpackung von der in D1 herstellten wäßrigen Lösungen darstellt.

PCT/EP00/01357 TW/be 23. April 2001

B. Braun Melsungen AG

Patentansprüche:

1. Verwendung von kolloidbildenden Makromolekülen zur Herstellung einer injizierbaren wässrigen Lösung wenigstens eines arzneilich wirksamen Bestandteils zu seiner schmerzfreien Einbringung in Gefäße des menschlichen und tierischen Körpers.

2. Verwendung von kolloidbildenden Makromolekülen zur Herstellung einer injizierbaren wässrigen Lösung wenigstens eines arzneilich wirksamen Bestandteils zu seiner gewebeschonenden Einbringung in Gefäße des menschlichen und tierischen Körpers.

3. Verwendung von kolloidbildenden Makromolekülen zur Herstellung einer injizierbaren wässrigen Lösung wenigstens eines arzneilich wirksamen Bestandteils zur Verminderung der Diffusion des arzneilich wirksamen Bestandteils durch die Wände von Injektionsgefäßen des menschlichen und tierischen Körpers.

4. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Makromolekül ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden, modifizierten Polysacchariden, Peptiden und modifizierten Peptiden und Albuminen.

5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Polysaccharid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cellulose, Stärke und Dextran.

6. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das modifizierte Polysaccharid Hydroxyethylstärke [Poly(O-Hydroxyethyl)stärke] ist.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 aufweist.

8. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

9. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 70.000 aufweist.

10. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 und ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

11. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweist.

12. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweist.

13. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Polypeptid Gelatine eingesetzt wird.

14. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als modifiziertes Polypeptid Oxypolygelatine oder Gelatinesuccinat eingesetzt werden.

15. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweisen.

16. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweisen.

17. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Albumine ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus menschlichem Albumin, Spaltprodukten des Albumins und rekombinantem menschlichem Serum-Albumin.

18. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidbildenden Makromoleküle in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 1333 Pa (10 mmHg) aufweisen.

19. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidbildenden Makromoleküle in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 3733 Pa (28 mmHg) aufweisen.

20. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidbildenden Makromoleküle bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 2 bis 25 Gew.-% beträgt.

21. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidbildenden Makromoleküle in der Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung 3 bis 15 Gew.-% beträgt.

22. Verwendung nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l und einen Anionenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l aufweist.

23. Verwendung nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung einen zusätzlichen Kationenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l und einen Antionenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l aufweist.

24. Verwendung nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anteil der Kationen- und/oder Anionenkonzentration durch einen Zucker oder ein natürliches oder synthetisches Polyol ersetzt ist.

25. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung eine Osmolarität zwischen 250 und 400 mOsmol/l aufweist.

26. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der arzneilich wirksame Bestandteil in einem Anteil von 0,5 bis 25 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, vorliegt.

27. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der arzneilich wirksame Bestandteil ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Abmagerungsmittel/Appetitzügler, Acidosetherapeutika, Aminosäuren und modifizierte Aminosäuren, Analeptika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Anthelminthika, Antiallergika, Antianämika, Antiarrhythmika, Antibiotika/Antiinfektiva, Antidementiva (Nootropika), Antidiabetika, Antidota, Antiemetika/Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihämorrhagika (Antifibrinolytika und andere Hämostatika), Antihypertonika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiparasitäre Mittel, Antiphlogistika, Antitussiva/Expektorantia, Arteriosklerosemittel, Balneotherapeutika und Mittel zur Wärmetherapie, Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatika, Cholagoga und Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide (intern), Dermatika (intern), Diätetika/Ernährungstherapeutika, Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Fibrinolytika, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Gynäkologika, Hämorrhoidenmittel (Proktologika), Hepatika, Hypnotika/Sedativa, Hpophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Immuntherapeutika und Zytokine, Infusions- und Standardinjektionslösungen, Organperfusionslösungen, Kardiaka, Karies-, Parodontosemittel und andere Dentalpräparate, Koronarmittel, Laxantia, Lipidsenker, Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren/Osteoporosemittel, Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel, Neurotransmitter und

modifizierte Neurotransmitter, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel und andere Mittel gegen extrapyramidale Störungen, Psychopharmaka, Sinusitismittel, Roborantia/Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sera, Immunglobuline und Impfstoffe, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Umstimmungsmittel, Urologika, Venentherapeutika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika und Metastasenhemmer.

28. Kit umfassend getrennt voneinander (a) in wässriger Lösung kolloidbildende Makromoleküle und (b) einen Arzneiwirkstoff.

29. Kit gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneiwirkstoff in fester, flüssiger oder gelöster Form vorliegt.

30. Kit gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass das Makromolekül ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden, modifizierten Polysacchariden, Polypeptiden und modifizierten Polypeptiden und Albuminen.

31. Kit gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass das Polysaccharid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cellulose, Stärke und Dextran.

32. Kit gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass das modifizierte Polysaccharid Hydroxyethylstärke [Poly(O-Hydroxyethyl)stärke] ist.

33. Kit gemäß Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 aufweist.

34. Kit gemäß Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

35. Kit gemäß Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 70.000 aufweist.

36. Kit gemäß Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0.4 und ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

37. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweist.

38. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweist.

39. Kit gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass als Polypeptid Gelatine eingesetzt wird.

40. Kit gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass als modifiziertes Polypeptid Oxypolygelatine oder Gelatinesuccinat eingesetzt werden.

41. Kit gemäß Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweisen.

42. Kit gemäß Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweisen.

43. Kit gemäß Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Albumine ausgewählt sind aus Gruppe bestehend aus menschlichem Albumin, Spaltprodukten des Albumins und rekombinantem menschlichen Serum-Albumin.

44. Kit gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidbildenden Makromoleküle in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 1333 Pa (10 mmHg) aufweisen.

45. Kit gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidbildenden Makromoleküle in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 3733 Pa (28 mmHg) aufweisen.

46. Kit gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidbildenden Makromoleküle, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 2 bis 25 Gew.-% beträgt.

47. Kit gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidbildenden Makromoleküle, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 3 bis 15 Gew.-% beträgt.

48. Kit gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l und einen Anionenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l aufweist.

49. Kit gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l und einen Anionenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l aufweist.

50. Kit gemäß einem der Ansprüche 48 oder 49, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anteil der Kationen- und/oder Anionenkonzentration durch ein natürliches oder synthetisches Polyol ersetzt ist.

51. Kit gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung eine Osmolarität zwischen 250 und 400 mOsmol/l aufweist.

52. Kit gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneiwirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Abmagerungsmittel/Appetitzügler, Acidosetherapeutika, Aminosäuren und modifizierte Aminosäuren, Analeptika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Anthelminthika, Antiallergika, Antianämika, Antiarrhythmika, Antibiotika/Antiinfektiva, Antidementiva (Nootropika), Antidiabetika, Antidota, Antiemetika/Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihämorrhagika

(Antifibrinolytika und andere Hämostatika), Antihypertonika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiparasitäre Mittel, Antiphlogistika, Antitussiva/Expektorantia, Arteriosklerosemittel, Balneotherapeutika und Mittel zur Wärmetherapie, Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatika, Cholagoga und Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide (intern), Dermatika (intern), Diätetika/Ernährungstherapeutika, Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Fibrinolytika, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Gynäkologika, Hämorrhoidenmittel (Proktologika), Hepatika, Hypnotika/Sedativa, Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Immuntherapeutika und Zytokine, Infusions- und Standardinjektionslösungen, Organperfusionslösungen, Kardiaka, Karies-, Parodontosemittel und andere Dentalpräparate, Koronarmittel, Laxantia, Lipidsenker, Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Nebenschildddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren/Osteoporosemittel, Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel, Neurotransmitter und modifizierte Neurotransmitter, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel und andere Mittel gegen extrapyramidale Störungen, Psychopharmaka, Sinusitismittel, Roborantia/Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sera, Immunglobuline und Impfstoffe, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Umstimmungsmittel, Urologika, Venentherapeutika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika und Metastasenhemmer.

53. Kit gemäß irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Kit zusätzlich einen Perfusor und/oder eine Infusionsmaschine enthält.

54. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung umfassend wenigstens einen arzneilich wirksamen Bestandteil und kolloidbildende Makromoleküle, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden oder modifizierten

Polysacchariden, Polypeptiden, modifizierten Polypeptiden und Albuminen, dadurch gekennzeichnet, dass der/die arzneilich wirksamen Bestandteile ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Abmagerungsmittel/Appetitzügler, Acidosetherapeutika, Aminosäuren und modifizierte Aminosäuren, Analeptika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Anthelminthika, Antiallergika, Antianämika, Antiarrhythmika, Antibiotika/Antiinfektiva, Antidementiva (Nootropika), Antidiabetika, Antidota, Antiemetika/Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihämorrhagika (Antifibrinolytika und andere Hämostatika), Antihypertonika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiparasitäre Mittel, Antiphlogistika, Antitussiva/Expektorantia, Arteriosklerosemittel, Balneotherapeutika und Mittel zur Wärmetherapie, Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatika, Cholagoga und Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide (intern), Dermatika (intern),Diätetika/Ernährungstherapeutika, Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Fibrinolytika, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Gynäkologika, Hämorrhoidenmittel (Proktologika), Hepatika, Hypnotika/Sedativa, Hpophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Immuntherapeutika und Zytokine, Infusions- und Standardinjektionslösungen, Organperfusionslösungen, Kardiaka, Karies-, Parodontosemittel und andere Dentalpräparate, Koronarmittel, Laxantia, Lipidsenker, Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoff-wechselregulatoren/Osteoporosemittel, Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel, Neurotransmitter und modifizierte Neurotransmitter, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel und andere Mittel gegen extrapyramidale Störungen, Psychopharmaka, Sinusitismittel, Roborantia/Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sera, Immunglobuline und Impfstoffe, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Umstimmungsmittel, Urologika, Venentherapeutika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika und Metastasenhemmer.

55. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass das Polysaccharid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cellulose, Stärke und Dextran.

56. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass das modifizierte Polysaccharid Hydroxyethylstärke [Poly(O-Hydroxyethyl)stärke] ist.

57. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 aufweist.

58. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

59. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 70.000 aufweist.

60. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 und ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

61. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweist.

62. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweist.

63. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass als Polypeptid Gelatine eingesetzt wird.

64. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass als modifiziertes Polypeptid Oxypolygelatine oder Gelatinesuccinat eingesetzt werden.

65. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung nach Anspruch 64, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 30.000 aufweisen.

66. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung nach Anspruch 64, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweisen.

67. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung nach Anspruch 63, dadurch gekennzeichnet, dass die Albumine ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus menschlichem Albumin, Spaltprodukten des Albumins oder rekombinantem menschlichen Serum-Albumin.

68. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidbildenden Makromoleküle in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 1333 Pa (10 mmHg) aufweisen.

69. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidbildenden Makromoleküle in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 3733 Pa (28 mmHg) aufweisen.

70. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 55, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidbildenden Makromoleküle, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 2 bis 25 Gew.-% beträgt.

71. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidbildenden Makromoleküle, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung 3 bis 15 Gew.- % beträgt.

72. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l und einen Anionenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l aufweist.

73. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l und einen Antionenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l aufweist.

74. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anteil der Kationen- und/oder Anionenkonzentration durch ein natürliches oder synthetisches Polyol ersetzt ist.

75. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung eine Osmolarität zwischen 250 und 400 mOsmol/l aufweist.

76. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass der arzneilich wirksame Bestandteil in einem Anteil von 0,5 bis 25 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, vorliegt.

77. Injizierbares Fertigarzneimittel umfassend die injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß irgendeinem der Ansprüche 54 bis 76.

Translation 09/914015

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| Applicant's or agent's file reference 00020wo/TW/be | FOR FURTHER ACTION | See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |
|---|---|---|
| International application No. PCT/EP00/01357 | International filing date (*day/month/year*) 18 February 2000 (18.02.00) | Priority date (*day/month/year*) 21 February 1999 (21.02.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 47/36 | | |
| Applicant B. BRAUN MELSUNGEN AG | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 12 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

| Date of submission of the demand | Date of completion of this report |
|---|---|
| 06 September 2000 (06.09.00) | 07 June 2001 (07.06.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP<br><br>Facsimile No. | Authorized officer<br><br>Telephone No. |

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP00/01357

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-10, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-77, filed with the letter of 19 April 2001 (19.04.2001),
Nos. _____, filed with the letter of _____.

☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____
☐ the claims, Nos. _____
☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/01357

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The newly submitted claims are admissible pursuant to PCT Article 34(2)(b).

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

| | | | |
|---|---|---|---|
| Novelty (N) | Claims | 7, 10-12, 14-16, 18, 19, 22-26, 28-53, 57, 60-62, 64-67, and 72-77 | YES |
| | Claims | 1-6, 8, 9, 13, 17, 20, 21, 27, 54-56, 58, 59, 63, 67, 70, and 71 | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | 7, 10-12, 14-16, 18, 19, 22-26, 28-53, 57, 60-62, 64-67 and 72-77 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-77 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

**1. Documents cited**

The following document cited in the search report is mentioned in this report:

D1 = FR-A-2 296 429 (RATIOPHARMA ANSTALT), 30 July 1976.

**2. PCT Article 33(2) (Novelty)**

The subject matter of Claims 1-6, 8, 9, 13, 17, 20, 21, 27, 54-56, 58, 59, 63, 67, 70 and 71 does not satisfy the requirements of PCT Article 33(2).

Document D1 discloses an injectable aqueous solution containing gammaglobulins (cf. the preceding Claims 27, 52 and 54) and hydroxyethyl starch, gelatin, dextran or albumines. Hydroxyethyl starch has an average molecular weight of 1000 to 900,000 and forms 1 to 30% of the composition (see page 2, lines 19-37). The production process and the medical use (namely, for improving injection tolerance) are disclosed in this document (see claims). Because the painless and gentle introduction into the vessels and reduces diffusion through the walls do not represent technical features but rather only results

being sought, and because the technical features in D1 and those in the present application (namely, (1) the presence of a colloid-forming macromolecule, (2) the property of being injectable, (3) the aqueous nature of the solution, and (4) the presence of a medically effective component) are identical, this document is prejudicial to the novelty of Claims 1-6, 8, 9, 13, 17, 20, 21, 27, 54-56, 58, 59, 63, 67, 70, 71.

**2.3 PCT Article 33(3) (Inventive Step)**

The subject matter of Claims 7, 10-12, 14-16, 18, 19, 22-26, 28-53, 57, 60-62, 64-67 and 72-77 of the present application does not satisfy the requirements of PCT Article 33(3).

2.3a The problem to be solved by the present invention can be seen as that of producing medicaments which are injectable without causing pain or damage to vessels. The solutions proposed in Claims 7, 10-12, 14-16, 18, 19, 22-26, 57, 60-62, 64-67, and 72-77 only represent alternatives of the solution already proposed in document D1. Such alternatives are based on purely technical features that a person skilled in the art can determine without exercising any inventive competence.

2.3b The same applies to the subject matter of Claims 28-53 because a kit represents a closely related alternative packaging of the aqueous solutions in D1.

**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : A61K 47/36

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/48637**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 2000 (24.08.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01357

(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Februar 2000 (18.02.00)

(30) Prioritätsdaten:
199 07 257.4 21. Februar 1999 (21.02.99) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: B. BRAUN MELSUNGEN AG [DE/DE]; Carl-Braun-Strasse 1, D-43212 Melsungen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: MEIER, Bernd, H. [DE/DE]; Clemensstrasse 4, D-64285 Darmstadt (DE). JANKOWIAK-MEIER, Iris [DE/DE]; Clemensstrasse 4, D-64285 Darmstadt (DE).

(74) Anwälte: WEBER, Thomas usw.; Deichmannhaus am Dom, Bahnhofsvorplatz 1, D-50667 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CN, HU, PL, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
*Mit internationalem Recherchenbericht.*
*Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.*

(54) Title: PAINLESS AND TISSUE-CONSERVING INJECTION OF MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: SCHMERZFREIE UND GEWEBESCHONENDE INJEKTION VON ARZNEIMITTELN

(57) Abstract

The invention relates to the use of colloidally active substances in compositions containing medicaments for administering medicaments by injection in a painless, tissue-conserving manner. The invention also relates to a kit comprising individual components in a separate form and to injectable aqueous solutions of medicaments.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von kolloidwirksamen Substanzen in arzneimittelhaltigen Zusammensetzungen zur schmerzfreien und gewebeschonenden Verabreichung von Arzneimitteln durch Injektion sowie ein Kit umfassend Einzelbestandteile in getrennter Form sowie injizierbare wässrige Arzneimittellösungen.

*LEDIGLICH ZUR INFORMATION*

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | | | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | ML | Mali | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MN | Mongolei | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MR | Mauretanien | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | MX | Mexiko | | |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CM | Kamerun | | | PL | Polen | | |
| CN | China | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Kuba | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CZ | Tschechische Republik | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| DE | Deutschland | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Dänemark | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| EE | Estland | LR | Liberia | SG | Singapur | | |

# Schmerzfreie und gewebeschonende Injektion von Arzneimitteln

Die Erfindung betrifft die Verwendung von kolloidosmotisch wirksamen Substanzen bei der Infusion oder Injektion von Arzneimitteln in Gefäße des menschlichen oder tierischen Körpers, ein Kit umfassend die Einzelbestandteile sowie injizierbare Arzneimittellösungen.

Die Injektion von Arzneimitteln in Blutgefäße des Körpers ist eine häufig angewendete Darreichungsform für Arzneistoffe. In der Regel wird eine bestimmte Menge des Arzneistoffs in einer wässrigen Lösung oder als Emulsion in eine unter der Haut verlaufende kleine Vene injiziert. Bei einer Vielzahl von Arzneistoffen treten jedoch unmittelbar nach der Injektion im Bereich des Gefäßes, in das der Arzneistoff injiziert wurde, Gewebsschäden und/oder Schmerzen auf. Als Ursache kommen zunächst die höheren Konzentrationen der schädigenden Arzneistoffe im Bereich der Injektionsstelle in Betracht. Darüber hinaus wird häufig die Injektion der Arzneistoffe mit einem hohen hydrostatischen Druck betrieben. Die Schäden werden dabei durch Kontakt des Gewebes der Gefäßwand und des umliegenden Bindegewebes mit den in höherer Konzentration schädigenden Arzneistoffen ausgelöst. Sehr häufig werden in wässrigen Lösungen vorliegende Arzneistoffe aus Stabilitätsgründen auf unphysiologische pH-Werte eingestellt. Nach Injektion wird durch Diffusion der Protonen oder Hydroxidionen (in Abhängigkeit von der Titrationsazidität der eingestellten Pufferlösungen) das Gewebe der Gefäßwand und des umliegenden Bindegewebes geschädigt. So ist beispielsweise bekannt, dass die versehentliche intra-arterielle Injektion des Narkosemittels Thiopental zu massiven Nekrosen im Verlauf des arteriellen Gefäßes bis hin zum Verlust der Extremität führen kann.

Nach dem bisherigen Stand der Technik wird diesen Schäden durch verschiedene Verfahren und Mittel entgegengewirkt. Am häufigsten versucht man Schäden durch Verdünnung der Injektionsarzneistoffe, entweder durch Einbringen in eine laufende Infusion, oder durch Mischen mit einer Infusionslösung vor der Infusion, zu verhindern. Allen Verdünnungsverfahren ist gemeinsam, dass eine verhältnismäßig kleine Menge des Arzneistoffes mit einem größeren Volumen einer Infusionslösung gemischt wird. Die Nachteile dieser Verdünnungsverfahren liegen in dem größeren Flüssigkeitsvolumen mit dem z. B. kreislaufkranke Patienten belastet werden sowie

der sich daraus ergebenden Zeit für die Applikation, die für viele Arzneimittelwirkstoffe zu lang ist. Häufig wird ein Bolus, d. h. die Injektion eines kleinen Volumens mit konzentriertem Arzneistoff in kurzer Zeit, d. h., in wenigen Minuten oder Sekunden gewünscht.

Durch Infusion in Gefäßkatheter, die in größeren Gefäßen liegen (z. B. Zentralvenenkatheter), können potentiell schädigende Arzneistoffe nach Injektion durch das Patientenblut verdünnt werden. Hierbei ist die Anlage eines zentralen Venenkatheters mit allen Risiken (Fehlpunktion, bakterielle Besiedelung des Katheters und komplizierende Bakterieämie) und Kosten Bedingung. Ein weiteres Verfahren besteht darin, Arzneistoffe nicht in wässrigen Lösungen, sondern als Emulsion mit Fetten zu infundieren. Jedoch kommt es auch hier nach Injektion der Arzneistoffe zu Schäden und Schmerzen infolge des Übertritts der Arzneistoffe in die Gefäßwand und das Bindegewebe.

Kolloidosmotisch wirksame Makromoleküle wie Hydroxyethylstärke, Dextrane und andere Polysaccharide oder Polypeptide wie Polygelatine oder Albumin wurden bislang als Bestandteil von Blut- und Plasmaersatzlösungen (Volumenersatzmittel, Plasmaexpander) eingesetzt. Sie dienen dabei als Ersatz der kolloidosmotischen Wirkung der körpereigenen Plasmaeiweißstoffe und werden deshalb in haemodynamisch relevanten Mengen, also mehrere Gramm pro Tag, infundiert. Das Infusionsvolumen dieser haemodynamisch wirksamen Lösungen liegt in einem Bereich von mehreren hundert Millilitern.

So beschreibt die US-A-5,434,191 ein künstliches Blut in Form einer wässrigen Emulsion umfassend Wasser, einen Emulgator, ein synthetisches Phospholipid, eine perfluorierte Verbindung als Sauerstoffträger sowie eine Verbindung die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyethylstärke, Polyvinylpyrolidon, modifizierte Gelatine, Dextran oder ein ähnliche Substanz, welche für einen kolloidosmotischen Druck sorgt. Wegen der mit künstlichem Blut verbundenen Nierenkomplikationen hat sich dieses System als Blutersatz bislang jedoch noch nicht durchgesetzt.

EP-A-0650736 beschreibt die Verwendung von rekombinantem Humanserum-Albumin (rHSA) zur Erhöhung der Blutplasmamenge, zur Ergänzung des zirkulie-

renden Blutvolumens, zur Verbesserung der Hypoproteinemia und zur Erhaltung des kolloidosmotischen Druckes.

Wie bei Elektrolytlösungen, z. B. physiologischer Kochsalzlösungen, können und dürfen auch einige kolloidale Plasmaersatzlösungen als Trägerlösung für Medikamente verwendet werden. Hierzu wird ein Medikament der Infusionslösung während der Infusion zugespritzt und damit in mehreren hundert Millilitern der Lösung verdünnt (Rote Liste 1997, Editio Cantor Verlag, Nr. 52275, Haemaccel). Prinzipiell wird durch Infusion dieser Substanzen eine andauernde Steigerung des kolloidosmotischen Drucks im Blut bewirkt. Um diesen Effekt für einen hinreichend langen Zeitraum zu gewährleisten, weisen alle hemodynamisch wirksamen Plasmaersatzstoffe eine Halbwertszeit im Bereich bis zu einigen Stunden auf. Alle diese länger im Blut verweilenden kolloidosmotisch wirksamen Makromoleküle werden dabei zunächst von Zellen des retikuloendothelialen Systems aufgenommen und je nach Substanz gespeichert.

In besonderer Anwendung werden Kolloide zur Expansion des interstitiellen Raumes genutzt. So beschreibt die US-A-5,424,288 ein Verfahren zur Behandlung von Tumorkrebs in Lebewesen durch Verabreichung einer Suspension von makroaggregiertem Albumin in einem inerten Fluid in den Tumor, gefolgt von der Injektion von einem kolloidalen radioaktivem Agens.

V. Bocci beschreibt im Journal of Biological Response Modifiers (1985) 4/4 (340 - 352) ein Verfahren, um den interstitiellen Bindegewebsraum für subcutan oder intramuskulär applizierte Arzneistoffe zu vergrößern, die dann in die Lymphwege gelangen.

Die Aufgabe der Erfindung ist es, Arzneimittel in Gefäße des menschlichen und tierischen Körpers durch geeignete Maßnahmen so verabreichbar zu machen, dass Gefäßschädigungen, insbesondere lokale Gefäßschädigungen, des perivaskulären Bindegewebes stark reduziert werden und im Idealfall ganz unterbleiben und/oder dass die mit der Verabreichung verbundenen Schmerzen nur in verminderter Form auftreten und im Idealfall ganz unterbleiben. Durch geeignete Maßnahmen soll also diesen von der Arzneimittelkonzentration abhängigen Nebenwirkungen auf das Injektionsgefäß entgegengewirkt werden. Hierbei versteht man unter Injektionsgefäß

dasjenige Gefäß (Vene, Arterie, etc.), in welches die Arzneimittelzusammensetzung verabreicht wird und welches mit anderen Gefäßen in Verbindung steht. Ferner war es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine injizierbare wässrige Arzneimittellösung (Arzneimittel), insbesondere als Fertigarzneimittel oder als Kit zur Verfügung zu stellen.

Das der Erfindung zugrunde liegende Problem wurde gelöst durch die Verwendung von kolloidosomotisch wirksamen Substanzen zur Herstellung einer injizierbaren wässrigen Lösung wenigstens eines arzneilich wirksamen Bestandteils zu seiner schmerzfreien und/oder gewebeschonenden Einbringung in Gefäße des menschlichen und tierischen Körpers.

Oft sind die Gefäßschädigungen mit schmerzverursachenden Irritationen des perivaskulären Bindegewebes verbunden, so dass gemäß der Erfindung Gefäßschädigungen, insbesondere lokale Gefäßschädigungen, sowie schmerzverursachende Irritationen des perivaskulären Bindegewebes reduziert und im Idealfall ganz vermieden werden können.

Das erfindungsgemäße Prinzip beugt der Vaskulitis vor, d.h. einer entzündlichen Reaktion, die von der Wand der Gefäße, insbesondere der Blutgefäße des menschlichen und tierischen Körpers ihren Ausgang nimmt.

Gemäß der Erfindung wird die Diffusion des arzneilich wirksamen Bestandteils durch die Gefäßwände des Injektionsgefäßes und die damit verbundenen lokalen Gefäßschädigungen sowie die gegebenenfalls zusätzlich auftretenden schmerzverursachenden Irritationen des perivaskulären Bindegewebes deutlich vermindert, vorzugsweise ganz verhindert.

Erfindungsgemäß handelt es sich bei den kolloidosmotisch wirksamen Substanzen um natürliche oder synthetische Kolloide bildende Makromoleküle, welche in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 1333 Pa (10 mmHg), vorzugsweise > 3733 Pa (28 mmHg, entsprechend dem KOD von Plasma), aufweisen.

Die kolloidbildenden Makromoleküle sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden, modifizierten Polysacchariden, Polypeptiden, modifizierten Polypeptiden und Eiweißen, wie etwa Albuminen.

Bei den Polysacchariden handelt es sich vorzugsweise um Cellulose, Stärke und Dextran, wobei als Polysaccharid Hydroxyethylstärke [Poly(O-Hydroxyethyl)stärke] bevorzugt ist. Gemäß der Erfindung kommen insbesondere solche Hydroxyethylstärken in Betracht, welche einen Substitutionsgrad (Degree of Substitution) DS < 0,4 aufweisen. Der Substitutionsgrad DS ist definiert als der Anteil der substituierten Anhydroglucose-Einheiten aller Anhydroglucose-Einheiten. Ihn kann man bestimmen aus der gemessenen Menge der unsubstituierten Glucose nach Hydrolyse einer Probe. Vorzugsweise beträgt der Substitutionsgrad DS wenigstens 0,10, besonders bevorzugt wenigstens 0,15.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Hydroxyethylstärken weisen vorzugsweise ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000, vorzugsweise von unter 70.000 und ganz besonders bevorzugt von unter 40.000 auf. Besonders bevorzugt besitzt die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS zwischen 0,1 und < 0,4 und ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000.

Ein weiteres Polysaccharid, welches erfindungsgemäß als kolloidosmotisch wirksame Substanz eingesetzt werden kann, ist Dextran, vorzugsweise mit einem mittleren Molekulargewicht von unter 40.000, besonders bevorzugt von unter 20.000 und ganz besonders bevorzugt von unter 15.000.

Die erfindungsgemäß als kolloidosmotisch wirksame Markomoleküle eingesetzten Polypeptide und modifizierten Polypeptide sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Gelatine, Oxypolygelatine, Gelatinesuccinat. Die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat besitzen vorzugsweise ein mittleres Molekulargewicht von kleiner als 40.000, vorzugsweise kleiner als 20.000. Die Eiweiße sind vorzugsweise Albumin, menschliches Albumin, Spaltprodukte des Albumins oder rekombinantes menschliches Serum-Albumin (rHSA).

Im Gegensatz zu Kolloiden, die als Plasmaexpander eingesetzt werden, ist gemäß der Erfindung eine anhaltende Wirkung auf den kolloidosmotischen Druck im Blut, bzw. ein längeres Verbleiben im Blut als zusätzliche pharmakologische Wirkung nicht erwünscht. Für den erfindungsgemäß beabsichtigten Effekt ist lediglich ein Verbleiben in der Strombahn des Injektionsgefäßes und ein kurzfristig wirkender kolloidosmotischer Effekt notwendig. Idealerweise werden die Substanzen schon bei der ersten Nierenpassage wieder aus dem Körper ausgeschieden. Es ist bekannt, dass die Serumhalbwertszeit der Hydroxyethylstärke in erster Linie von ihrem Substitutionsgrad DS abhängt. Das Molekulargewicht spielt hierbei eine eher untergeordnete Rolle. Für die Wasserlöslichkeit der Stärke ist jedoch eine Mindestmenge von Hydroxyethylgruppen notwendig. Eine niedrig substituierte Hydroxyethylstärke mit einem Substitutionsgrad unter 0,4, zum Beispiel mit einer mittleren Substitution von 0,3, wäre bei hinreichend großen Molekulargewichten im Infusionsgefäß befriedigend kolloidosmotisch wirksam, würde jedoch nach Infusion sehr schnell wieder aus dem Körper ausgeschieden (z. B. renal eliminiert). Diese Hydroxyethylstärke wäre als Plasmaexpander wegen der raschen Elimination wenig geeignet. Eine relevante Belastung des Retikuloendothelialen Systems bzw. eine kumulierende Organspeicherung würde auch nach wiederholter Injektion nicht stattfinden.

Bei den anderen oben genannten kolloidalen Plasmaexpandern besteht ein pharmakokinetischer Zusammenhang zwischen Molekulargewicht und Serumhalbwertszeit. Entsprechend ist bei Dextranen mit einem mittleren Molekulargewicht unter 40.000, vorzugsweise unter 20.000 eine entsprechend schnellere Elimination aus dem Körper zu beobachten. Auch bei Oxypolygelatine bzw. Gelatinesuccinat kann durch ein mittleres Molekulargewicht kleiner als 40.000, vorzugsweise kleiner als 20.000, besonders bevorzugt kleiner als 15.000, eine schnelle Elimination aus dem Körper bewirkt werden. Auch durch quantitativ größere Infusionen dieser Lösungen mit kleineren mittleren Molekulargewichten kann dauernd keine wesentliche Steigerung des kolloidosmotischen Drucks im Patientenblut ausgelöst werden.

Die Anwendung eines kolloidosmotisch wirksamen Prinzips bedeutet unabhängig von der Pharmakokinetik eine Injektion von geringen Mengen kolloidaler Makromoleküle. Ein Volumen von 10 ml einer beanspruchten Injektionslösung mit einer 10%igen Kolloidkonzentration beinhaltet 1g Kolloid. Wogegen das Zuspritzen von Arzneimitteln in kolloidale Plasmaersatzlösungen (Plasmaexpander) als Trägerlösungen eine Kolloidbelastung von 50g, eine signifikante Erhöhung des kolloidosmo-

tischen Drucks im Blut des Patienten und eine häufig unerwünschte Verdünnung bzw. zu langsame Verabreichung des Arzneistoffes nach sich zieht.

Der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz beträgt, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 2 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise 3 bis 15 Gew.-%.

Die erfindungsgemäß zur Anwendung kommenden injizierbaren wässrigen Lösungen eines Arzneimittels weisen eine Osmolarität zwischen 250 und 400 mOsmol/l, vorzugsweise zwischen 300 und 350 mOsmol/l auf. Die Einstellung der Tonizität der zu injizierenden Lösung kann durch einen zusätzlichen Kationenanteil von 100 - 170 mmol/l, vorzugsweise 100 - 150 mmol/l, und einen Anionenanteil von 100 bis 140 mmol/l, vorzugsweise 100 - 150 mmol/l vorgenommen werden. Ein Anteil der Kationen- und/oder Anionenkonzentration kann durch ein natürliches oder synthetisches Polyol ersetzt sein. Zu diesem Zweck geeignete Polyole sind im Stand der Technik bekannt. Beispielhaft seien in diesem Zusammenhang Zucker wie Glucose und synthetische Polyole wie Sorbitol oder Xylitol genannt.

Der pH-Wert der zur Anwendung kommenden Lösung ist im wesentlichen bestimmt von den an die Stabilität des zu verabreichenden Arzneimittels in der wässrigen Lösung geknüpften Erfordernissen. Der pH-Wert kann zwischen 1,5 und 12, vorzugsweise zwischen 4,5 und 8, liegen. Die erfindungsgemäß verwendeten Lösungen sind partikelfrei und frei von emulsionsbildenden perfluorierten organischen Verbindungen. Bei den erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen handelt es sich also weder um Emulsionen noch um Suspensionen. Die injizierbaren Zusammensetzungen können ferner in der Infusionstherapie übliche und physiologisch verträgliche Zusatzstoffe und Hilfsstoffe enthalten, wie beispielsweise Puffersysteme. Als Puffer kann der Lösung die Aminosäure Histidin, vorzugsweise in einer Dosierung von 50 - 150 mmol/l und Histidinhydrochlorid, vorzugsweise in einer Dosierung von 5 - 20 mmol/l zugesetzt werden.

Erfindungsgemäß können als arzneilich wirksamer Bestandteil Arzneimittel eingesetzt werden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Abmagerungsmittel/Appetitzügler, Acidosetherapeutika, Aminosäuren (z. B. Histidin) oder modi-

fizierte Aminosäuren, Analeptika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Anthelminthika, Antiallergika, Antianämika, Antiarrhythmika, Antibiotika/Antiinfektiva, Antidementiva (Nootropika), Antidiabetika, Antidota, Antiemetika/Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihämorrhagika (Antifibrinolytika u. andere Hämostatika), Antihypertonika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiparasitäre Mittel (intern), Antiphlogistika, Antitussiva/Expektorantia, Arteriosklerosemittel, Balneotherapeutika und Mittel zur Wärmetherapie, Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatika, Cholagoga und Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide (intern), Dermatika (intern), Diätetika/Ernährungstherapeutika, Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Fibrinolytika, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Gynäkologika, Hämorrhoidenmittel (Proktologika), Hepatika, Hypnotika/Sedativa, Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Immuntherapeutika und Zytokine, Infusions- und Standardinjektionslösungen, Organperfusionslösungen, Kardiaka, Karies-, Parodontosemittel und andere Dentalpräparate, Koronarmittel, Laxantia, Lipidsenker, Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren/Oste-oporosemittel, Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel, Neurotransmitter (z. B. Dopamin) oder modifizierte Neurotransmitter, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel und andere Mittel gegen extrapyramidale Störungen, Psychopharmaka, Sinusitismittel, Roborantia/Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sera, Immunglobuline und Impfstoffe, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Umstimmungsmittel, Urologika, Venentherapeutika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika und Metastasenhemmer. Der Arzneimittelwirkstoff kann in der injizierbaren Lösung in einem Anteil von 0,5 von 25 Gew.-% vorzugsweise von 2 bis 15 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 10 Gew.-% enthalten sein, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren Lösung.

Die erfindungsgemäß verwendeten wässrigen Arzneimittellösungen können durch die verwendeten Kolloide im Hinblick auf ihre Wasserlöslichkeit, Stabilität, Fließeigenschaften und Viskosität günstig beeinflusst werden. Desgleichen sind vorteilhafte

Veränderungen hinsichtlich der elektrischen Leitfähigkeit, der Filtrationseigenschaften, der Temperaturleitfähigkeit, der akustischen Resonanz, der Chemolumineszenz sowie Phagocytierbarkeit durch entsprechende Auswahl der kolloidosmotisch wirksamen Substanz möglich.

Die Erfindung betrifft ferner einen Kit umfassend die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungsbestandteile in getrennter Form. Im einzelnen umfasst das Kit die kolloidosmotisch wirksame Substanz in wässriger Lösung sowie getrennt davon den Arzneiwirkstoff in fester, flüssiger oder gelöster Form. Hinsichtlich der kolloidosmotisch wirksamen Substanz und den Arzneiwirkstoffen wird auf die obigen Ausführungen verwiesen. Die beiden Komponenten werden vor der Applikation (Injektion, Infusion) miteinander gemischt und mit Hilfe eines Perfusors und/oder einer Infusionsmaschine, die ebenfalls unabhängig voneinander in dem Kit enthalten sein können, verabreicht. Der Perfusor bzw. die Infusionsmaschine kann durch einen Prozessor gesteuert werden, der/die von einem Meßgerät oder Eingabegerät Signale empfängt. Hinsichtlich der Eigenschaften und der übrigen Bestandteile, die in der wässrigen injizierbaren Lösung enthalten sein können, wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.

In einer weiteren besonderen Ausgestaltung betrifft die Erfindung eine injizierbare wässrige Arzneimittellösung umfassend wenigstens einen arzneilich wirksamen Bestandteil, der aus der oben beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, und eine kolloidosmotisch wirksame Substanz, die ausgewählt ist aus der oben beschriebenen Gruppe, insbesondere aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden, modifizierten Polysacchariden und Gelatine. Die Polysaccharide und modifizierten Polysaccharide sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Stärke und modifizierter Stärke. Besonders bevorzugt ist jedoch die Verwendung der oben näher beschriebenen Hydroxyethylstärke in der oben im einzelnen beschriebenen Art und Weise.

In Form ihres Fertigarzneimittels sind die oben beschriebenen injizierbaren wässrigen Arzneimittellösungen dazu geeignet, Arzneimittel zu injizieren, die, in anderer Form injiziert, zu Gewebeschädigungen und/oder Schmerzen führen würden.

Die Herstellung der injizierbaren wässrigen Arzneimittellösung kann nach bekannten Methoden des Standes der Technik erfolgen, insbesondere durch Mischen der Einzelkomponenten unter Bildung der Lösung. Zur Herstellung des Kits werden die Einzelkomponenten in geeignete Behältnisse gefüllt, verschlossen und getrennt voneinander in Form des Kits bis zur Anwendung zur Verfügung gestellt. Gemäß der Erfindung können Arzneimittelwirkstoffe schnell und in hohen Konzentrationen injiziert werden, wobei die Gefäßschädigungen, insbesondere lokale Gefäßschädigungen am Injektionsort vermindert sind, in der Regel sogar ganz unterbleiben. Bedingt durch die Reduktion der Irritationen des perivaskulären Bindegewebes treten kaum oder keine Schmerzen an der Injektionsstelle auf.

Besonders vorteilhaft ist die Möglichkeit zur Verabreichung kleiner Boli, insbesondere von Injektionsboli von bis zu 20 ml, vorzugsweise bis zu 10 ml, besonders bevorzugt bis zu 5 ml oder Infusionsboli von bis zu 100 ml, vorzugsweise bis zu 50 ml.

## Beispiel

20 mg Etomidat wurden in einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung von Hydroxyethylstärke (DS < 0,4; mittleres Molekulargewicht < 70.000) in Gegenwart von 100 mmol/l Anionenanteil und 100 mmol/l Kationenanteil gelöst und intravenös rasch injiziert. Die Injektion verlief schmerzfrei.

Patentansprüche:

1. Verwendung von kolloidosmotisch wirksamen Substanzen zur Herstellung einer injizierbaren wässrigen Lösung wenigstens eines arzneilich wirksamen Bestandteils zu seiner schmerzfreien Einbringung in Gefäße des menschlichen und tierischen Körpers.

2. Verwendung von kolloidosmotisch wirksamen Substanzen zur Herstellung einer injizierbaren wässrigen Lösung wenigstens eines arzneilich wirksamen Bestandteils zu seiner gewebeschonenden Einbringung in Gefäße des menschlichen und tierischen Körpers.

3. Verwendung von kolloidosmotisch wirksamen Substanzen zur Herstellung einer injizierbaren wässrigen Lösung wenigstens eines arzneilich wirksamen Bestandteils zur Verminderung der Diffusion des arzneilich wirksamen Bestandteils durch die Wände von Injektionsgefäßen des menschlichen und tierischen Körpers.

4. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass als kolloidosmotisch wirksame Substanz Kolloide bildende Makromoleküle eingesetzt werden.

5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Makromolekül ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden, modifizierten Polysacchariden, Peptiden und modifizierten Peptiden und Albuminen.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Polysaccharid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cellulose, Stärke und Dextran.

7. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das modifizierte Polysaccharid Hydroxyethylstärke [Poly(O-Hydroxyethyl)stärke] ist.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 aufweist.

9. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

10. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 70.000 aufweist.

11. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 und ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

12. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweist.

13. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweist.

14. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Polypeptid Gelatine eingesetzt wird.

15. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass als modifiziertes Polypeptid Oxypolygelatine oder Gelatinesuccinat eingesetzt werden.

16. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweisen.

17. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweisen.

18. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Albumine ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus menschlichem Albumin, Spaltprodukten des Albumins und rekombinantem menschlichem Serum-Albumin.

19. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidosmotisch wirksame Substanz in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 1333 Pa (10 mmHg) aufweisen.

20. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidosmotische Substanz in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 3733 Pa (28 mmHg) aufweisen.

21. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 2 bis 25 Gew.-% beträgt.

22. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz in der Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung 3 bis 15 Gew.-% beträgt.

23. Verwendung nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l und einen Anionenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l aufweist.

24. Verwendung nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung einen zusätzlichen Kationenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l und einen Antionenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l aufweist.

25. Verwendung nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anteil der Kationen- und/oder Anionenkonzentration durch einen Zucker oder ein natürliches oder synthetisches Polyol ersetzt ist.

26. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung eine Osmolarität zwischen 250 und 400 mOsmol/l aufweist.

27. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der arzneilich wirksame Bestandteil in einem Anteil von 0,5 bis 25 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, vorliegt.

28. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der arzneilich wirksame Bestandteil ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Abmagerungsmittel/Appetitzügler, Acidosetherapeutika, Aminosäuren und modifizierte Aminosäuren, Analeptika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Anthelminthika, Antiallergika, Antianämika, Antiarrhythmika, Antibiotika/Antiinfektiva, Antidementiva (Nootropika), Antidiabetika, Antidota, Antiemetika/Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihämorrhagika (Antifibrinolytika und andere Hämostatika), Antihypertonika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiparasitäre Mittel, Antiphlogistika, Antitussiva/Expektorantia, Arteriosklerosemittel, Balneotherapeutika und Mittel zur Wärmetherapie, Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatika, Cholagoga und Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide (intern), Dermatika (intern), Diätetika/Ernährungstherapeutika, Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Fibrinolytika, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Gynäkologika, Hämorrhoidenmittel (Proktologika), Hepatika, Hypnotika/Sedativa, Hpophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Immuntherapeutika und Zytokine, Infusions- und Standardinjektionslösungen, Organperfusionslösungen, Kardiaka, Karies-, Parodontosemittel und andere Dentalpräparate, Koronarmittel, Laxantia, Lipidsenker, Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren/Osteoporosemittel, Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel, Neurotransmitter und modifizierte Neurotransmitter, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel und andere Mittel gegen extrapyramidale Störungen, Psychopharmaka, Sinusitismittel, Roborantia/Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sera, Immunglobuline und Impfstoffe, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Umstimmungsmittel, Urologika, Venentherapeutika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika und Metastasenhemmer.

29. Verfahren zur schmerzfreien Injektion einer wässrigen Lösung umfassend wenigstens einen arzneilich wirksamen Bestandteil wie in Anspruch 28 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Injektionslösung eine kolloidwirksame Substanz, wie in irgendeinem der Ansprüche 4 bis 26 definiert, enthält.

30. Verfahren zur gewebsschonenden Injektion einer wässrigen Lösung umfassend wenigstens einen arzneilich wirksamen Bestandteil wie in Anspruch 28 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Injektionslösung eine kolloidwirksame Substanz, wie in irgendeinem der Ansprüche 4 bis 26 definiert, enthält.

31. Kit umfassend getrennt voneinander (a) in wässriger Lösung eine kolloidosmotisch wirksame Substanz und (b) einen Arzneiwirkstoff.

32. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneiwirkstoff in fester, flüssiger oder gelöster Form vorliegt.

33. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass als kolloidosmotisch wirksame Substanz Kolloide bildende Makromoleküle eingesetzt werden.

34. Kit gemäß Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass das Makromolekül ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden, modifizierten Polysacchariden, Polypeptiden und modifizierten Polypeptiden und Albuminen.

35. Kit gemäß Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass das Polysaccharid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cellulose, Stärke und Dextran.

36. Kit gemäß Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass das modifizierte Polysaccharid Hydroxyethylstärke [Poly(O-Hydroxyethyl)stärke] ist.

37. Kit gemäß Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 aufweist.

38. Kit gemäß Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

39. Kit gemäß Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 70.000 aufweist.

40. Kit gemäß Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0.4 und ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

41. Kit gemäß Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweist.

42. Kit gemäß Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweist.

43. Kit gemäß Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass als Polypeptid Gelatine eingesetzt wird.

44. Kit gemäß Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass als modifiziertes Polypeptid Oxypolygelatine oder Gelatinesuccinat eingesetzt werden.

45. Kit gemäß Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweisen.

46. Kit gemäß Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweisen.

47. Kit gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass die Albumine ausgewählt sind aus Gruppe bestehend aus menschlichem Albumin, Spaltprodukten des Albumins und rekombinantem menschlichen Serum-Albumin.

48. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidosmotisch wirksame Substanz in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 1333 Pa (10 mmHg) aufweisen.

49. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidosmotische Substanz in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 3733 Pa (28 mmHg) aufweisen.

50. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 2 bis 25 Gew.-% beträgt.

51. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 3 bis 15 Gew.-% beträgt.

52. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l und einen Anionenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l aufweist.

53. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l und einen Anionenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l aufweist.

54. Kit gemäß einem der Ansprüche 52 oder 53, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anteil der Kationen- und/oder Anionenkonzentration durch ein natürliches oder synthetisches Polyol ersetzt ist.

55. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung eine Osmolarität zwischen 250 und 400 mOsmol/l aufweist.

56. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneiwirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Abmagerungsmittel/Appetitzügler, Acidosetherapeutika, Aminosäuren und modifizierte Aminosäuren, Analep-

tika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Anthelminthika, Antiallergika, Antianämika, Antiarrhythmika, Antibiotika/Antiinfektiva, Antidementiva (Nootropika), Antidiabetika, Antidota, Antiemetika/Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihämorrhagika (Antifibrinolytika und andere Hämostatika), Antihypertonika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiparasitäre Mittel, Antiphlogistika, Antitussiva/Expektorantia, Arteriosklerosemittel, Balneotherapeutika und Mittel zur Wärmetherapie, Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatika, Cholagoga und Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide (intern), Dermatika (intern), Diätetika/Ernährungstherapeutika, Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Fibrinolytika, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Gynäkologika, Hämorrhoidenmittel (Proktologika), Hepatika, Hypnotika/Sedativa, Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Immuntherapeutika und Zytokine, Infusions- und Standardinjektionslösungen, Organperfusionslösungen, Kardiaka, Karies-, Parodontosemittel und andere Dentalpräparate, Koronarmittel, Laxantia, Lipidsenker, Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Nebenschildddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren/Osteoporosemittel, Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel, Neurotransmitter und modifizierte Neurotransmitter, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel und andere Mittel gegen extrapyramidale Störungen, Psychopharmaka, Sinusitismittel, Roborantia/Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sera, Immunglobuline und Impfstoffe, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Umstimmungsmittel, Urologika, Venentherapeutika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika und Metastasenhemmer.

57. Kit gemäß irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Kit zusätzlich einen Perfusor und/oder eine Infusionsmaschine enthält.

58. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung umfassend wenigstens einen arzneilich wirksamen Bestandteil und eine kolloidosmotisch wirksame Substanz, die aus-

gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden oder modifizierten Polysacchariden, Polypeptiden, modifizierten Polypeptiden und Albuminen.

59. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass das Polysaccharid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cellulose, Stärke und Dextran.

60. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass das modifizierte Polysaccharid Hydroxyethylstärke [Poly(O-Hydroxyethyl)stärke] ist.

61. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 aufweist.

62. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

63. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 70.000 aufweist.

64. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 und ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

65. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweist.

66. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweist.

67. Verwendung nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass als Polypeptid Gelatine eingesetzt wird.

68. Verwendung nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass als modifiziertes Polypeptid Oxypolygelatine oder Gelatinesuccinat eingesetzt werden.

69. Verwendung nach Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 30.000 aufweisen.

70. Verwendung nach Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweisen.

71. Verwendung nach Anspruch 67, dadurch gekennzeichnet, dass die Albumine ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus menschlichem Albumin, Spaltprodukten des Albumins oder rekombinantem menschlichen Serum-Albumin.

72. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidosmotisch wirksame Substanz in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 1333 Pa (10 mmHg) aufweisen.

73. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidosmotische Substanz in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 3733 Pa (28 mmHg) aufweist.

74. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 59, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 2 bis 25 Gew.-% beträgt.

75. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung 3 bis 15 Gew.- % beträgt.

76. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l und einen Anionenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l aufweist.

77. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l und einen Antionenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l aufweist.

78. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anteil der Kationen- und/oder Anionenkonzentration durch ein natürliches oder synthetisches Polyol ersetzt ist.

79. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung eine Osmolarität zwischen 250 und 400 mOsmol/l aufweist.

80. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass der arzneilich wirksame Bestandteil in einem Anteil von 0,5 bis 25 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, vorliegt.

81. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass der arzneilich wirksame Bestandteil ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Abmagerungsmittel/Appetitzügler, Acidosetherapeutika, Aminosäuren und modifizierte Aminosäuren, Analeptika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Anthelminthika, Antiallergika, Antianämika, Antiarrhythmika, Antibiotika/Antiinfektiva, Antidementiva (Nootropika), Antidiabetika, Antidota, Antiemetika/Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihämorrhagika (Antifibrinolytika und andere Hämostatika), Antihypertonika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiparasitäre Mittel, Antiphlogistika, Antitussiva/Expektorantia, Arteriosklerosemittel, Balneotherapeutika und Mittel zur Wärmetherapie, Betarezep-

toren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatika, Cholagoga und Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide (intern), Dermatika (intern),Diätetika/Ernährungstherapeutika, Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Fibrinolytika, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Gynäkologika, Hämorrhoidenmittel (Proktologika), Hepatika, Hypnotika/Sedativa, Hpophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Immuntherapeutika und Zytokine, Infusions- und Standardinjektionslösungen, Organperfusionslösungen, Kardiaka, Karies-, Parodontosemittel und andere Dentalpräparate, Koronarmittel, Laxantia, Lipidsenker, Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoff-wechselregulatoren/Osteoporosemittel, Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel, Neurotransmitter und modifizierte Neurotransmitter, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel und andere Mittel gegen extrapyramidale Störungen, Psychopharmaka, Sinusitismittel, Roborantia/Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sera, Immunglobuline und Impfstoffe, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Umstimmungsmittel, Urologika, Venentherapeutika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika und Metastasenhemmer.

82. Injizierbares Fertigarzneimittel umfassend die injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß irgendeinem der Ansprüche 58 bis 81.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. nal Application No
PCT/EP 00/01357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K47/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | FR 2 296 429 A (RATIOPHARMA ANSTALT)<br>30 July 1976 (1976-07-30) | 1-7,9,<br>10,14,<br>18,<br>21-25,<br>27-36,<br>38,39,<br>43,47,<br>50-54,<br>56-60,<br>62,63,<br>67,71,<br>74-78,<br>80-82 |
| Y | claims 1-7 | 1-7,9,<br>10,<br>12-14,<br>18,<br>20-25,<br>27-36, |

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 23 June 2000 | 06/07/2000 |

| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Ventura Amat, A |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. nal Application No
PCT/EP 00/01357

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication,where appropnate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| | | 38,39, 41-43, 47-54, 56-60, 62,63, 65-67, 71, 73-78, 80-82 |
| Y | DATABASE WPI<br>Section Ch, Week 199105<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>Class B05, AN 1991-033716<br>XP002140935<br>& JP 02 304023 A (KYORIN),<br>17 December 1990 (1990-12-17)<br>abstract | 1-7,9, 10, 12-14, 18, 20-25, 27-36, 38,39, 41-43, 47-54, 56-60, 62,63, 65-67, 71, 73-78, 80-82 |
| Y | EP 0 193 917 A (AMERICAN CYANAMID)<br>10 September 1986 (1986-09-10)<br>claims 2,6,8 | 1-7,9, 10, 12-14, 18, 20-25, 27-36, 38,39, 41-43, 47-54, 56-60, 62,63, 65-67, 71, 73-78, 80-82 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 00/01357

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| FR 2296429 A | 30-07-1976 | DE 2500076 A | 08-07-1976 |
| | | AT 344883 B | 10-08-1978 |
| | | AT 981675 A | 15-12-1977 |
| | | AU 505416 B | 22-11-1979 |
| | | AU 8792175 A | 14-07-1977 |
| | | BE 837211 A | 30-06-1976 |
| | | CA 1058075 A | 10-07-1979 |
| | | DD 121875 A | 05-09-1976 |
| | | DK 584375 A,B, | 03-07-1976 |
| | | EG 11987 A | 31-12-1981 |
| | | ES 443982 A | 16-07-1977 |
| | | GB 1495159 A | 14-12-1977 |
| | | IE 43449 B | 25-02-1981 |
| | | IL 48766 A | 30-11-1979 |
| | | IN 143525 A | 17-12-1977 |
| | | JP 1095610 C | 27-04-1982 |
| | | JP 51091321 A | 10-08-1976 |
| | | JP 55012001 B | 29-03-1980 |
| | | MX 5052 E | 07-03-1983 |
| | | NL 7514627 A,B, | 06-07-1976 |
| | | SE 437470 B | 04-03-1985 |
| | | SE 7514388 A | 05-07-1976 |
| | | SU 576898 A | 15-10-1977 |
| | | ZA 7508050 A | 29-12-1976 |
| JP 2304023 A | 17-12-1990 | NONE | |
| EP 193917 A | 10-09-1986 | AU 591478 B | 07-12-1989 |
| | | AU 5430686 A | 16-10-1986 |
| | | DK 100686 A | 07-09-1986 |
| | | ES 552690 D | 01-04-1987 |
| | | ES 8704347 A | 16-06-1987 |
| | | FI 860923 A | 07-09-1986 |
| | | GR 860610 A | 30-06-1986 |
| | | JP 61251627 A | 08-11-1986 |
| | | KR 8904687 B | 25-11-1989 |
| | | NO 860832 A | 08-09-1986 |
| | | NZ 215366 A | 28-07-1988 |
| | | PT 82150 A,B | 01-04-1986 |
| | | US 5456922 A | 10-10-1995 |
| | | US 5266333 A | 30-11-1993 |
| | | ZA 8601656 A | 29-10-1986 |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01357

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**
IPK 7 A61K47/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| X | FR 2 296 429 A (RATIOPHARMA ANSTALT)<br>30. Juli 1976 (1976-07-30) | 1-7,9,<br>10,14,<br>18,<br>21-25,<br>27-36,<br>38,39,<br>43,47,<br>50-54,<br>56-60,<br>62,63,<br>67,71,<br>74-78,<br>80-82 |
| Y | Ansprüche 1-7 | 1-7,9,<br>10,<br>12-14,<br>18,<br>20-25,<br>27-36, |

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
|---|---|
| 23. Juni 2000 | 06/07/2000 |

| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde | Bevollmächtigter Bediensteter |
|---|---|
| Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Ventura Amat, A |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte: onales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01357

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| | | 38,39, 41-43, 47-54, 56-60, 62,63, 65-67, 71, 73-78, 80-82 |
| | --- | |
| Y | DATABASE WPI<br>Section Ch, Week 199105<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>Class B05, AN 1991-033716<br>XP002140935<br>& JP 02 304023 A (KYORIN),<br>17. Dezember 1990 (1990-12-17)<br><br>Zusammenfassung | 1-7,9, 10, 12-14, 18, 20-25, 27-36, 38,39, 41-43, 47-54, 56-60, 62,63, 65-67, 71, 73-78, 80-82 |
| | --- | |
| Y | EP 0 193 917 A (AMERICAN CYANAMID)<br>10. September 1986 (1986-09-10)<br><br>Ansprüche 2,6,8 | 1-7,9, 10, 12-14, 18, 20-25, 27-36, 38,39, 41-43, 47-54, 56-60, 62,63, 65-67, 71, 73-78, 80-82 |
| | ----- | |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01357

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|
| FR 2296429 A | 30-07-1976 | DE 2500076 A | 08-07-1976 |
| | | AT 344883 B | 10-08-1978 |
| | | AT 981675 A | 15-12-1977 |
| | | AU 505416 B | 22-11-1979 |
| | | AU 8792175 A | 14-07-1977 |
| | | BE 837211 A | 30-06-1976 |
| | | CA 1058075 A | 10-07-1979 |
| | | DD 121875 A | 05-09-1976 |
| | | DK 584375 A,B, | 03-07-1976 |
| | | EG 11987 A | 31-12-1981 |
| | | ES 443982 A | 16-07-1977 |
| | | GB 1495159 A | 14-12-1977 |
| | | IE 43449 B | 25-02-1981 |
| | | IL 48766 A | 30-11-1979 |
| | | IN 143525 A | 17-12-1977 |
| | | JP 1095610 C | 27-04-1982 |
| | | JP 51091321 A | 10-08-1976 |
| | | JP 55012001 B | 29-03-1980 |
| | | MX 5052 E | 07-03-1983 |
| | | NL 7514627 A,B, | 06-07-1976 |
| | | SE 437470 B | 04-03-1985 |
| | | SE 7514388 A | 05-07-1976 |
| | | SU 576898 A | 15-10-1977 |
| | | ZA 7508050 A | 29-12-1976 |
| JP 2304023 A | 17-12-1990 | KEINE | |
| EP 193917 A | 10-09-1986 | AU 591478 B | 07-12-1989 |
| | | AU 5430686 A | 16-10-1986 |
| | | DK 100686 A | 07-09-1986 |
| | | ES 552690 D | 01-04-1987 |
| | | ES 8704347 A | 16-06-1987 |
| | | FI 860923 A | 07-09-1986 |
| | | GR 860610 A | 30-06-1986 |
| | | JP 61251627 A | 08-11-1986 |
| | | KR 8904687 B | 25-11-1989 |
| | | NO 860832 A | 08-09-1986 |
| | | NZ 215366 A | 28-07-1988 |
| | | PT 82150 A,B | 01-04-1986 |
| | | US 5456922 A | 10-10-1995 |
| | | US 5266333 A | 30-11-1993 |
| | | ZA 8601656 A | 29-10-1986 |